

PC 03/04606

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

11.04.03

#

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日
Date of Application:

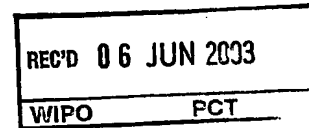
2002年 4月12日

出 願 番 号
Application Number:

特願2002-110609

[ST.10/C]:

[JP2002-110609]



出 願 人
Applicant(s):

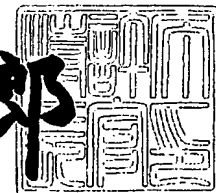
日東電工株式会社
明治乳業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月20日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3036734

【書類名】 特許願

【整理番号】 A5246

【提出日】 平成14年 4月12日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/70

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社
内

【氏名】 堀 光彦

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社
内

【氏名】 山本 啓二

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社
内

【氏名】 松岡 賢介

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社
内

【氏名】 仲野 善久

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社
内

【氏名】 味香 憲二郎

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江東区新砂1-2-10 明治乳業株式会社医薬
事業部内

【氏名】 山田 昌司

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市成田 540 明治乳業株式会社医薬事業部内

【氏名】 大塚 優

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市成田 540 明治乳業株式会社医薬事業部内

【氏名】 鈴木 靖徳

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市成田 540 明治乳業株式会社医薬事業部内

【氏名】 川島 昭浩

【特許出願人】

【識別番号】 000003964

【氏名又は名称】 日東電工株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000006138

【氏名又は名称】 明治乳業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080791

【弁理士】

【氏名又は名称】 高島 一

【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006965

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

特 2002-110609

【包括委任状番号】 9006506

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 貼付剤およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体の片面に2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル)エタノールまたはその薬理学的に許容される塩を含有する非架橋の粘着剤層(A)が積層されており、当該粘着剤層(A)上に架橋粘着剤層(B)が積層されている貼付剤。

【請求項2】 粘着剤層(A)および/または架橋粘着剤層(B)に、長鎖脂肪酸エステルおよび/または長鎖脂肪族アルコールが含有されている請求項1記載の貼付剤。

【請求項3】 支持体が、プラスチックフィルムと不織布との積層体であり、不織布側に粘着剤層(A)が積層されている請求項1記載の貼付剤。

【請求項4】 粘着剤層(A)の粘着剤と架橋粘着剤層(B)の粘着剤とが、同一組成の粘着剤である請求項1記載の貼付剤。

【請求項5】 (1) 非架橋の粘着剤および2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル)エタノールまたはその薬理学的に許容される塩を非エステル系有機溶剤に溶解して粘着剤溶液を調製する工程、

(2) 上記粘着剤溶液を支持体の片面に塗布し、乾燥して粘着剤層(A)を形成する工程、または、上記粘着剤溶液をセパレータ上に塗布し、乾燥して粘着剤層を形成した後、当該粘着剤層を支持体の片面に転写して粘着剤層(A)を形成する工程、

(3) 粘着剤層(A)上に2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル)エタノールまたはその薬理学的に許容される塩を含有しない架橋粘着剤層(B)を形成する工程、

をこの順に含む貼付剤の製造方法。

【請求項6】 非エステル系有機溶剤が、トルエン、ヘキサン、メタノール、エタノール、プロパノールからなる群より選ばれる少なくとも一種である請求項5記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル)エタノール（以下、これをDMAEという）またはその薬理学的に許容される塩（以下、これをDMAE類と総称する）を経皮投与するための貼付剤およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

DMAEは選択的 α_1 -受容体刺激性低血圧治療剤である塩酸ミドドリンの活性代謝物である。塩酸ミドドリンは本態性低血圧、起立性低血圧の治療に使用されており、さらにその平滑筋収縮作用を利用した腹圧性尿失禁治療への応用が期待されている。塩酸ミドドリンの用法用量は通常2mg錠を1日2回投与であるが、経口投与では体内に入った薬物は消化器官での分解や肝臓での一次代謝を避けることができない。さらに腹圧性尿失禁への適応を想定した場合、患者は高齢者が多く、飲み忘れ等、投与確認が困難となる。従って、投与薬物の有効利用性や薬理効果の持続、投与の簡便性、投与の確認等のコンプライアンスを考慮すると、皮膚面を通した経皮投与法、特に薬物を含有する粘着剤層を皮膚面に貼付して使用する貼付剤による投与法を採用することが望ましいものである。

【0003】

しかしながら塩酸ミドドリン、ミドドリンの経皮吸収性は極めて低く、その活性代謝物であるDMAEの経皮投与が望まれる。しかしながらDMAE自身の経皮吸収性も期待される薬理効果を発現するには十分ではなく、十分な薬理効果を発現するには貼付剤の粘着剤層に有機液状成分に代表される吸収促進剤を添加する必要がある。

【0004】

有機液状成分の粘着剤層への添加は、粘着剤層に含有させたDMAEの経皮吸収性の向上には非常に有用ではあるが、多量に添加した場合、粘着剤が可塑化してその凝集力が低下し、製剤貼付後の皮膚面からの剥離時に、皮膚表面に粘着剤の一部が残る所謂、糊残りが生ずる問題、また、製剤の保存中に粘着剤層のエッ

ジ部から包材内面に粘着剤の一部が染み出す所謂、糊はみ出しが生じて粘着剤が包材の内部に付着し、製剤の取り出しが困難になる問題がある。

【0005】

粘着剤の凝集力の低下を防止するためには、一般にイソシアネート系、金属塩系、エポキシ系等の種々の架橋剤を用いて粘着剤を架橋することが行われる。しかし、これらの架橋剤は、粘着剤中にDMAEが含まれる場合には、当該DMAEと反応して粘着剤の架橋を阻害するので使用できないという問題があること、また、これらの架橋剤によりDMAEの安定性が害されるという問題もあることが解った。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、粘着剤の糊残りや糊はみ出しの問題の生じることが抑制され、かつ経皮吸収剤の配合がより容易となり、DMAE類の経皮吸収性を向上させた貼付剤およびその製造方法を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意努力した結果、支持体の片面にDMAE類を含有する非架橋の粘着剤層（本明細書において粘着剤層（A）という）が積層されており、当該粘着剤層（A）上に架橋粘着剤層（本明細書において架橋粘着剤層（B）という）が積層されている貼付剤とすることで、DMAE類の経皮吸収性を向上させることができ、かつ、粘着剤の糊残りや糊はみ出しの問題を生じないことを見出して本発明を完成させた。

【0008】

すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 支持体の片面に2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル)エタノールまたはその薬理学的に許容される塩を含有する非架橋の粘着剤層（A）が積層されており、当該粘着剤層（A）上に架橋粘着剤層（B）が積層されている貼付剤。

[2] 粘着剤層（A）および／または架橋粘着剤層（B）に、長鎖脂肪酸エステ

ルおよび／または長鎖脂肪族アルコールが含有されている上記〔1〕記載の貼付剤。

〔3〕支持体が、プラスチックフィルムと不織布との積層体であり、不織布側に粘着剤層（A）が積層されている上記〔1〕記載の貼付剤。

〔4〕粘着剤層（A）の粘着剤と架橋粘着剤層（B）の粘着剤とが、同一組成の粘着剤である上記〔1〕記載の貼付剤。

〔5〕（1）非架橋の粘着剤および2-アミノ-1-（2'，5'-ジメトキシフェニル）エタノールまたはその薬理学的に許容される塩を非エステル系有機溶剤に溶解して粘着剤溶液を調製する工程、

（2）上記粘着剤溶液を支持体の片面に塗布し、乾燥して粘着剤層（A）を形成する工程、または、上記粘着剤溶液をセパレータ上に塗布し、乾燥して粘着剤層を形成した後、当該粘着剤層を支持体の片面に転写して粘着剤層（A）を形成する工程、

（3）粘着剤層（A）上に2-アミノ-1-（2'，5'-ジメトキシフェニル）エタノールまたはその薬理学的に許容される塩を含有しない架橋粘着剤層（B）を形成する工程、

をこの順に含む貼付剤の製造方法。

〔6〕非エステル系有機溶剤が、トルエン、ヘキサン、メタノール、エタノール、プロパノールからなる群より選ばれる少なくとも一種である上記〔5〕記載の方法。

【0009】

【発明の実施の形態】

以下に本発明を詳細に説明する。

粘着剤層（A）に含有されるDMAE類は主として本態性低血圧、起立性低血圧の治療、さらにその平滑筋収縮作用を利用した腹圧性尿失禁治療を期待するために用いるが、これに限定されるものではなく、他の薬理作用を発揮してもよい。

DMAEの薬理学的に許容される塩としては、例えば、無機酸または有機酸との塩が挙げられる。無機酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リ

ン酸等が挙げられ、有機酸としてはギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

【0010】

粘着剤層（A）に用いる粘着剤としては、常温で粘着性を有するアクリル系粘着剤、天然ゴム系粘着剤、合成ゴム系粘着剤（例えば、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレンゴム、スチレン／ブタジエンゴム、スチレン／イソプレン／スチレンゴム、スチレン／ブタジエン／スチレンゴム等）、シリコーン系粘着剤、ビニルエステル系粘着剤、ビニルエーテル系粘着剤等の医療用の粘着剤が好ましい。これらのうち粘着剤の品質の安定性や粘着特性の調整のしやすさの点からは、アクリル系、天然ゴム系、合成ゴム系およびシリコーン系からなる群より選ばれる少なくとも一種の粘着剤を用いることが好ましく、アクリル系粘着剤を用いることが特に好ましい。粘着剤層（A）に用いる粘着剤は単独で用いても複数種の粘着剤を適宜混合してもよい。

【0011】

粘着剤層（A）は、非架橋であることが必要である。粘着剤層（A）の形成に架橋剤を用いないことで、架橋剤とDMAE類との接触によるDMAE類の安定性の低下を避けることができる。

【0012】

上記アクリル系粘着剤としては、特に限定されないが例えば（メタ）アクリル酸アルキルエステルと後述する共重合性単量体との共重合体が挙げられる。例えば、（メタ）アクリル酸アルキルエステル40～99重量%と共重合性単量体1～60重量%とを共重合して得られる共重合体が挙げられ、（メタ）アクリル酸アルキルエステル50～98重量%と共重合性単量体2～50重量%とを共重合して得られる共重合体が好ましい（但し共重合体の合計が100重量%）。（メタ）アクリル酸アルキルエステル、共重合性単量体はそれぞれ、一種もしくは二種以上を組み合わせて用いることができる。

【0013】

このような（メタ）アクリル酸アルキルエステルとしては、アルキル基の炭素

数が2～18、好ましくは4～12の一級～三級アルコールと、アクリル酸もしくはメタクリル酸とから得られるエステルを好適に用いることができる。

具体的には、例えばエチル（メタ）アクリレート、ブチル（メタ）アクリレート、*t*-ブチル（メタ）アクリレート、ペンチル（メタ）アクリレート、ヘキシル（メタ）アクリレート、ヘプチル（メタ）アクリレート、オクチル（メタ）アクリレート、イソオクチル（メタ）アクリレート、ノニル（メタ）アクリレート、イソノニル（メタ）アクリレート、デシル（メタ）アクリレート、ウンデシル（メタ）アクリレート、ドデシル（メタ）アクリレート、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート等が挙げられる。

【0014】

一方、共重合性単量体としては、共重合反応に関与する不飽和二重結合を分子内に少なくとも一個有すると共に、カルボキシル基（例えば（メタ）アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸等）やヒドロキシル基（例えばヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート等）、スルホキシル基（例えばスチレンスルホン酸、アリルスルホン酸、（メタ）アクリル酸スルホプロピルエステル、（メタ）アクリロイルオキシナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸等）、アミノ基（例えば（メタ）アクリル酸アミノエチルエステル、（メタ）アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、（メタ）アクリル酸 *tert*-ブチルアミノエチルエステル等）、アミド基（例えば（メタ）アクリルアミド、ジメチル（メタ）アクリルアミド、*N*-ブチル（メタ）アクリルアミド、*N*-メチロール（メタ）アクリルアミド、*N*-メチロールプロパン（メタ）アクリルアミド等）、アルコキシル基（例えば（メタ）アクリル酸メトキシエチルエステル、（メタ）アクリル酸エトキシエチルエステル、（メタ）アクリル酸メトキシエチレングリコールエステル、（メタ）アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、（メタ）アクリル酸メトキシトリエチレングリコールエステル、（メタ）アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル、（メタ）アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル等）等の官能基を側鎖に有する単量体を用いることができる。これら以外の共重合性単量体としては、例えば（メタ）アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピ

オン酸ビニル、ビニルピロリドン（例えば、N-ビニル-2-ピロリドン等）、メチルビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピペリドン、ビニルピペリドン、ビニルピリミジン、ビニルピペラジン、ビニルピラジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルモルホリン等のビニル系単量体を用いることができる。

【0015】

共重合性単量体は、上記例示の単量体の中でも、粘着特性としての接着性や凝集性、粘着剤層中に含有するDMAE類の放出性等の点から、カルボキシル基含有単量体および／またはヒドロキシル基含有単量体を用いるのが好ましく、これらは、通常1～50重量%、好ましくは3～20重量%の範囲で共重合するのが好ましい。また、ビニル系単量体を使用する場合、酢酸ビニルやN-ビニル-2-ピロリドンが好ましく、これらは、通常40重量%以下、好ましくは30重量%以下の範囲で用いられる。

【0016】

アクリル系粘着剤としては、具体的には、例えば2-エチルヘキシルアクリレートとアクリル酸との共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとヒドロキシエチルアクリレートとの共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートと2-メトキシエチルアクリレートと酢酸ビニルとの共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンとの共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとメチルメタクリレートと2-メトキシエチルアクリレートとの共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンとアクリル酸との共重合体等が挙げられる。

【0017】

粘着剤層（A）には、さらに、ロジン、ロジン誘導体、ポリテルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂およびテルペンフェノール樹脂等を必要に応じて添加し、粘性を増大させることもできる。

【0018】

粘着剤層（A）中のDMAE類の含有量は、粘着剤層（A）の総重量の通常0

、5～60重量%、好ましくは5～50重量%、特に好ましくは15～40重量%の範囲である。

DMAE類の含有量を粘着剤層(A)の総重量の、通常0.5重量%以上、好ましくは5重量%以上、特に好ましくは15重量%以上とすることで、薬理効果を発揮するのに十分な薬物量を経皮吸収させることができる。

DMAE類の含有量を粘着剤層(A)の総重量の、通常60重量%以下、好ましくは50重量%以下、特に好ましくは40重量%以下とすることで、粘着剤層(A)の接着性の低下を防ぐことができ、粘着剤層(A)を十分に架橋粘着剤層(B)に接着させることができる。

【0019】

粘着剤層(A)には、有機液状成分を含有させることができる。有機液状成分としては、例えば、長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等が挙げられる。長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等の有機液状成分を含有させることにより、これら成分は粘着剤層と相溶し、粘着剤層を可塑化する。その結果、DMAE類の粘着剤層中での拡散性を向上させ、皮膚透過性を促進し、DMAE類の経皮吸収性を向上させることができる。長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等の有機液状成分は、一種あるいは二種以上を組み合わせる用いることができる。

【0020】

長鎖脂肪酸エステルとしては、例えば炭素数8～30の脂肪酸と炭素数1～18のアルコールとのエステルが挙げられ、具体的には例えば、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、パルミチン酸オクチル、オレイン酸エチル、ラウリン酸エステル、グリセリン脂肪酸、プロピレングリコール脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0021】

長鎖脂肪族アルコールとしては、例えば炭素数8～30の脂肪族アルコールが挙げられ、具体的には例えば、オクチルアルコール、デシルアルコール、ドデシルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、ヘキシルデカノール、オクチルドデカノール等が挙げられる。

【0022】

粘着剤層（A）の有機液状成分の含有量は、総量として、粘着剤100重量部に対して通常25～200重量部、好ましくは40～180重量部、特に好ましくは50～150重量部の範囲である。

その含有量を粘着剤100重量部に対して、通常25重量部以上、好ましくは40重量部以上、特に好ましくは50重量部以上とすることで、粘着剤層の十分な可塑化を生じ、その結果、DMAE類の粘着剤層中での拡散性の向上が得られ、皮膚透過性を促進し、DMAE類の経皮吸収性が向上する。

その含有量を粘着剤100重量部に対して、通常200重量部以下、好ましくは180重量部以下、特に好ましくは150重量部以下とすることで、非架橋であっても十分な凝集力を保持することができる。

【0023】

架橋粘着剤層（B）に用いる粘着剤としては、常温で粘着性を有し、皮膚面に接した際にカブレ等を生じないような従来から用いられているアクリル系粘着剤、天然ゴム系粘着剤、合成ゴム系粘着剤（例えば、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレンゴム、スチレン／ブタジエンゴム、スチレン／イソプレン／スチレンゴム、スチレン／ブタジエン／スチレンゴム等）、シリコン系粘着剤、ビニルエステル系粘着剤、ビニルエーテル系粘着剤等の医療用の粘着剤が好ましい。これらのうち粘着剤の品質の安定性や粘着特性の調整のしやすさの点からは、アクリル系、天然ゴム系、合成ゴム系およびシリコン系からなる群より選ばれる少なくとも一種の粘着剤を用いることが好ましく、アクリル系粘着剤を用いることが特に好ましい。架橋粘着剤層（B）に用いる粘着剤は単独で用いても複数種の粘着剤を適宜混合してもよい。

【0024】

上記アクリル系粘着剤としては、特に限定されないが例えば（メタ）アクリル酸アルキルエステルと後述する共重合性単量体との共重合体が挙げられる。例えば、（メタ）アクリル酸アルキルエステル40～99重量％と共重合性単量体1～60重量％とを共重合して得られる共重合体が挙げられ、（メタ）アクリル酸アルキルエステル50～98重量％と共重合性単量体2～50重量％とを共重合

して得られる共重合体が好ましい（但し共重合体の合計が100重量%）。（メタ）アクリル酸アルキルエステル、共重合性単量体はそれぞれ、一種もしくは二種以上を組み合わせて用いることができる。

【0025】

このような（メタ）アクリル酸アルキルエステル、共重合性単量体としては、前記粘着剤層（A）について例示したものを好適に用いることができる。

【0026】

これらの共重合性単量体は上記のように一種もしくは二種以上を組み合わせて（メタ）アクリル酸アルキルエステルと共重合することができるが、粘着特性としての接着性や凝集性等の点から、カルボキシル基含有単量体、ヒドロキシル基含有単量体の少なくとも一種を総量として通常1～50重量%、好ましくは3～20重量%の範囲で共重合し、必要に応じて上記に例示の他の単量体、例えば酢酸ビニルやN-ビニル-2-ピロリドンのようなビニル系単量体を、通常40重量%以下、好ましくは30重量%以下の範囲で共重合することが好ましい。

【0027】

アクリル系粘着剤としては、具体的には、例えば2-エチルヘキシルアクリレートとアクリル酸との共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとヒドロキシエチルアクリレートとの共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンとアクリル酸との共重合体等が挙げられる。

【0028】

粘着剤の架橋処理は、特に限定されないが、例えば、架橋剤を用いて、通常の方法により施すことができる。架橋剤としては、特に限定されないが、例えば、イソシアネート系、金属塩系、エポキシ系等を用いることが出来る。

【0029】

架橋剤の配合量は、架橋剤の種類によって異なるが、架橋する粘着剤100重量部に対して、通常0.01～5重量部、好ましくは0.03～3重量部、特に好ましくは0.05～1重量部の範囲である。

【0030】

粘着剤層（A）の粘着剤と架橋粘着剤層（B）の粘着剤とは、両粘着剤層の貼

合せ後の両粘着剤層間の界面破壊の防止、両粘着剤層間のDMAE類の移動の促進、両粘着剤層の接着性の向上の観点から、同一組成の粘着剤であることが好ましい。同一組成とは粘着剤の種類が同一であることをいい、複数種の粘着剤を用いる場合には粘着剤の種類および配合割合が同一であることをいう。

【0031】

架橋粘着剤層（B）には、さらに、ロジン、ロジン誘導体、ポリテルペン樹脂、クマロンーインデン樹脂、石油系樹脂およびテルペンフェノール樹脂等を必要に応じて添加し、粘性を増大させることもできる。

【0032】

本発明の貼付剤の架橋粘着剤層（B）は、DMAE類を含有していてもよい。すなわち、本発明の貼付剤の製造工程で、後述するように架橋粘着剤層（B）を架橋処理して作製する際にDMAE類を含有しないことで架橋剤とDMAE類との接触による粘着剤の架橋の阻害を避けることができる。また、架橋処理が完了した架橋粘着剤層（B）にはDMAE類の安定性に影響を及ぼす程度の未反応の架橋剤は存在しないので、その後、粘着剤層（A）からのDMAE類の移行があっても問題はない。

【0033】

架橋粘着剤層（B）には、有機液状成分を添加することができる。有機液状成分としては、例えば、長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等が挙げられる。長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等の有機液状成分を含有させることにより、DMAE類の皮膚透過性を促進し、その結果DMAE類の経皮吸収性を向上させることができ、またこれら成分は粘着剤層と相溶することにより粘着剤層を可塑化する作用を有し、皮膚面に貼付した際に皮膚に対してソフト感を与えることができ、さらに上記のように架橋処理を施すことにより適度に凝集力を賦与し、使用後の剥離除去時に皮膚刺激をできるだけ低減することができる。長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等の有機液状成分は、一種あるいは二種以上を組み合わせる用いることができる。

【0034】

長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコールとしては、前記粘着剤層（A）に

ついて例示したものを好適に用いることができる。

【0035】

架橋粘着剤層（B）における、有機液状成分の含有量は、総量として、粘着剤 100 重量部に対して通常 25～200 重量部、好ましくは 40～180 重量部、特に好ましくは 50～150 重量部の範囲である。

その含有量を粘着剤 100 重量部に対して、通常 2.5 重量部以上、好ましくは 40 重量部以上、特に好ましくは 50 重量部以上とすることで、DMAE 類の皮膚透過性の促進の効果が得られ、それと共に、充分な可塑化作用を発揮でき、皮膚刺激性が低減される。

その含有量を粘着剤 100 重量部に対して、通常 200 重量部以下、好ましくは 180 重量部以下、特に好ましくは 150 重量部以下とすることで粘着剤層が可塑化され過ぎて凝集力が低下することを防止でき、架橋処理を施しても剥離除去時に糊残り現象が生じて再び皮膚刺激性を増大させるという問題も生じない。

【0036】

本発明の貼付剤の支持体としては、特に限定されないが、プラスチックフィルムと不織布との積層体、特にプラスチックフィルムと不織布との積層フィルムが好ましい。

支持体の厚みは、通常 2～2000 μm 、好ましくは 2～600 μm 、特に好ましくは 10～150 μm である。

【0037】

プラスチックフィルムと不織布との積層体に用いるプラスチックフィルムとしては、例えば、ポリエステル、エチレン／酢酸ビニル共重合体、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリオレフィン、ポリプロピレン等のフィルムを挙げることができ、ポリエステルフィルム、ポリエチレンフィルムが好ましく、薬物が支持体へ移行しにくい性質からポリエステルフィルムが特に好ましい。

当該プラスチックフィルムの厚みは、通常 1～1000 μm 、好ましくは 2～100 μm であるが、柔軟性及び操作性の点から 5～50 μm であることが特に好ましい。

【0038】

プラスチックフィルムと不織布との積層体に用いる不織布は、特に限定されず、貼付剤の分野で通常用いられる材料から製造することができる。このような材料としては、例えば、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアミド等が挙げられ、ポリエステル、ポリアミドが好ましい。当該不織布の坪量は、通常 $1 \sim 100 \text{ g/m}^2$ 、好ましくは $6 \sim 50 \text{ g/m}^2$ であるが、柔軟性や貼付時の皮膚面への密着感が良好であるという理由から $6 \sim 30 \text{ g/m}^2$ が特に好ましい。

当該不織布の厚みは通常 $1 \sim 1000 \mu\text{m}$ 、好ましくは $3 \sim 500 \mu\text{m}$ 、特に好ましくは $5 \sim 100 \mu\text{m}$ である。

【0039】

本発明の貼付剤は、前記のように、支持体がプラスチックフィルムと不織布との積層体であり、不織布側に粘着剤層（A）が積層されているものが好ましい。支持体の不織布層に粘着剤層（A）が積層されることにより、粘着剤層（A）に用いられる粘着剤が凝集力の低い非架橋粘着剤等であっても支持体との投錨力を向上させることができる。また、粘着剤層（A）の粘着剤の凝集力が低い場合であっても、凝集力不足から来る、皮膚面からの製剤剥離時の凝集破壊を防ぐことができる。

【0040】

さらに粘着剤層（A）上に架橋粘着剤層（B）を積層することにより、製剤貼付後の皮膚面からの剥離時等に、皮膚表面等に粘着剤の一部が残る所謂、糊残りを防止することや、保存中に包材内面へ粘着剤の一部が染み出す所謂、糊はみ出しによる包材からの製剤の取り出し性が改善されることが可能となるのである。

【0041】

粘着剤層（A）の厚みは、支持体、粘着剤層（A）に用いられる粘着剤の種類等により異なるが、通常 $5 \sim 200 \mu\text{m}$ 、好ましくは $10 \sim 150 \mu\text{m}$ 、特に好ましくは $20 \sim 100 \mu\text{m}$ である。

ここで、粘着剤層（A）の厚みとは、支持体に粘着剤溶液を直接塗布し、乾燥して得られる、所謂直写の場合は、通常は、支持体と粘着剤層との境界面から粘着剤層表面までの距離をいうが、不織布とプラスチックフィルム等との積層体で

ある支持体の不織布面に直写する場合には、粘着剤層（A）の厚みは不織布とプラスチックフィルム等との境界面からの距離となる。粘着剤溶液をセパレータ上に塗布、乾燥して粘着剤層を形成した後、支持体の片面に粘着剤層を張り合せる、所謂転写の場合には、粘着剤層（A）の厚みはセパレータ上に塗布し、乾燥して形成された粘着剤層の厚みを言う。

【0042】

プラスチックフィルムと不織布との積層体からなる支持体の不織布面に粘着剤層（A）を形成する場合、粘着剤層（A）の厚みはまた、支持体の不織布の厚みとの兼ね合いを考慮して決定するのが好ましい。

所謂直写で粘着剤層（A）を形成させた場合には、粘着剤層（A）が不織布内に完全に埋没した状態では、さらに積層する架橋粘着剤層（B）との接着が不十分となり、貼付時に皮膚表面に十分な薬剤が移行しない可能性があり、また、貼付後の製剤を剥離する時に両粘着剤層の界面で界面破壊を生じ、糊残りを生じる可能性がある。従って粘着剤層（A）は不織布内に完全に埋没していないことが好ましい。一方、不織布から出た粘着剤層（A）が厚い場合には、不織布から出た粘着剤、すなわち、不織布と接触しない粘着剤が凝集破壊を生じ、貼付後の製剤を剥離する時等に糊残りを生じる可能性がある。従って、粘着剤層（A）は該支持体の不織布内にほとんど埋没し極僅か不織布から出た状態が好ましい。

上記の観点からは、粘着剤層（A）の厚みのうち、不織布層内にある粘着剤層の厚み対、不織布外の粘着剤層の厚みの比は通常100対0から25対75、好ましくは100対0から50対50である。

一方、所謂転写で粘着剤層（A）を形成させた場合、粘着剤層（A）が不織布の極表面のみ接触している場合であって粘着剤層（A）が厚い場合には、粘着剤が凝集破壊を生じ貼付後の製剤を剥離する時等に糊残りを生じる可能性が高いので、架橋粘着剤層（B）を貼り合わせる前に、熱ロールなどで、圧着処理し、支持体の不織布層内に十分に粘着剤層（A）を埋入させた後、架橋粘着剤層（B）を貼り合わせることが好ましい。

【0043】

架橋粘着剤層（B）の厚みは、粘着剤層（B）に用いられる粘着剤の種類等に

より異なるが、通常 $5\sim 200\mu\text{m}$ 、好ましくは $7\sim 150\mu\text{m}$ 、特に好ましくは $10\sim 100\mu\text{m}$ である。

【0044】

粘着剤層（A）および架橋粘着剤層（B）にはそれぞれ必要に応じて、抗酸化剤や各種顔料、各種充填剤、安定化剤、薬物溶解補助剤、薬物溶解抑制剤等の添加剤を配合することができる。この場合には粘着剤100重量部に対して添加剤の総量として2～50重量部程度の範囲で配合することが好適である。

【0045】

本発明の貼付剤は、例えば、以下の工程（1）～（3）をこの順に含む製造方法により製造することができる。

すなわち、工程（1）：

非架橋の粘着剤およびDMAE類を非エステル系有機溶剤に溶解して粘着剤溶液を調製する工程、

工程（2）：

上記粘着剤溶液を支持体の片面に塗布し、乾燥して粘着剤層（A）を形成する工程、または、上記粘着剤溶液をセパレータ（例えば、剥離処理したポリエステルフィルム等）上に塗布し、乾燥して粘着剤層を形成した後、当該粘着剤層を支持体の片面に転写して粘着剤層（A）を形成する工程、

工程（3）：

粘着剤層（A）上にDMAE類を含有しない架橋粘着剤層（B）を形成する工程、
により製造することができる。

【0046】

粘着剤層（A）の形成に用いる溶剤は、DMAE類との反応性を考慮し、非エステル系溶剤が好ましい。非エステル系溶剤としては、例えば、トルエン、ヘキサン、メタノール、エタノール、プロパノールからなる群より選ばれる少なくとも一種が挙げられ、トルエンまたはヘキサンと、メタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコールから選ばれる少なくとも一種との混液が好ましい。混液の場合の混合比率は用いる粘着剤によって異なるが、粘着剤の溶解性、薬剤の

溶解性を考慮し、トルエンまたはヘキサンと低級アルコール総量との重量比が9 : 1 ~ 70 : 30、好ましくは90 : 10 ~ 60 : 40である。

【0047】

工程(3)における、架橋粘着剤層(B)は、例えば粘着剤、架橋剤を適当な溶剤に溶解し、得られた粘着剤溶液をセパレータ(例えば、剥離処理したポリエステルフィルム等)上に塗布、乾燥して、得ることができる。この架橋粘着剤層(B)の作製の際はDMAE類を含有しないことが必要である。DMAE類を含有しないことで、架橋剤とDMAE類との接触による粘着剤の架橋の阻害を避けることができる。

【0048】

本発明の貼付剤は、前記支持体の片面に前記粘着剤層(A)、さらにその上に前記架橋粘着剤層(B)が積層されたものであるが、皮膚面への貼着の直前までは架橋粘着剤層(B)の露出面に、シリコーン樹脂やフッ素樹脂等の塗布によって剥離処理を施した紙やプラスチックフィルム等の離型ライナーにて被覆、保護することが好ましい。そして使用時にこれを剥離して、架橋粘着剤層(B)を露出させ、貼付部位に貼付して投与する。

【0049】

貼付剤の形状は限定されず、例えば、テープ状、シート状等を含む。

【0050】

本発明の貼付剤の投与量は、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常、成人に対してDMAE類5~60mgを含有した製剤を皮膚5~100cm²に、3日あたり1~3回程度貼付する。

【0051】

【実施例】

以下に実施例および試験例を挙げて本発明の粘着テープをさらに詳細に説明する。なお本発明の技術的思想を逸脱しない範囲で種々の応用ができることはいうまでもない。以下の文中で%とあるのは重量%を意味する。

【0052】

実施例1

架橋粘着剤層 (B)

粘着剤 60%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

ミリスチン酸イソプロピル 40%

イソシアネート架橋剤 0.15% (対粘着剤固形分)

(コロネートHL: 日本ポリウレタン工業)

DMAE含有非架橋粘着剤層 (A)

粘着剤 26.7%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

ミリスチン酸イソプロピル 40%

DMAE 33.3%

【0053】

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に膏体重量の40%となるようにミリスチン酸イソプロピルを、粘着剤固形分の0.15%となるようにコロネートHLを配合し、剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが $10\mu\text{m}$ となるように塗布し、乾燥後、 70°C で48時間エージング処理を行い、架橋粘着剤層 (B) を得た。

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤のトルエン/メタノール混合溶液に膏体重量の33.3%となるようにDMAEを、ミリスチン酸イソプロピルを40%配合し、この粘着剤溶液を $6\mu\text{m}$ PETフィルムと坪量が $8\text{g}/\text{m}^2$ のPET不織布からなる支持体の不織布面に、乾燥後の厚みが $30\mu\text{m}$ となるように塗布、乾燥し非架橋粘着剤層 (A) を作成した。非架橋粘着剤層 (A) の表面に上記作製した架橋粘着剤層 (B) を積層しDMAEテープを得た。

【0054】

実施例2

架橋粘着剤層 (B)

粘着剤 60%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

イソステアリルアルコール 40%
 金属塩架橋剤 0.3% (対粘着剤固形分)

(ALCH: 川研ファインケミカル)

DMAE 含有非架橋粘着剤層 (A)

粘着剤 26.7%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

イソステアリルアルコール 40%

DMAE 33.3%

【0055】

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に膏体重量の40%となるようにイソステアリルアルコールを、粘着剤固形分の0.3%となるようにALCHを配合し、剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが10 μ mとなるように塗布し、乾燥後、70℃で48時間エージング処理を行い、架橋粘着剤層 (B) を得た。

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤のトルエン/メタノール混合溶液に膏体重量の33.3%となるようにDMAEを、イソステアリルアルコールを40%配合し、この粘着剤溶液を剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが30 μ mとなるように塗布、乾燥し粘着剤層に6 μ m PETフィルムと坪量が20 g/m²のポリアミド不織布からなる支持体の不織布面を貼合せ、非架橋粘着剤層 (A) を作成した。非架橋粘着剤層 (A) のポリエステルフィルムを剥し膏体表面に上記作製した架橋粘着剤層 (B) を積層しDMAEテープを得た。

【0056】

実施例 3

架橋粘着剤層 (B)

粘着剤 70%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸/ビニルピロリドン共重合体)

ヘキシルデカノール 30%

金属塩架橋剤 0.3% (対粘着剤固形分)

(ALCH: 川研ファインケミカル)

DMAE含有非架橋粘着剤層 (A)

粘着剤 43.3%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸/ビニルピロリドン共重合体)

ヘキシルデカノール 30%

DMAE 26.7%

【0057】

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸/ビニルピロリドン=75/3/22を共重合してなるアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に膏体重量の30%となるようにヘキシルデカノールを、粘着剤固形分の0.3%となるようにALCHを配合し、剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが10 μ mとなるように塗布し、乾燥後、70℃48時間エージング処理を行い、架橋粘着剤層 (B) を得た。

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸/ビニルピロリドン=75/3/22を共重合してなるアクリル系粘着剤のエタノール溶液に膏体重量の26.7%に成るようにDMAEを、ヘキシルデカノールを30%配合し、この粘着剤溶液を6 μ m PETフィルムと坪量が8g/m²のPET不織布からなる支持体の不織布面上に、乾燥後の厚みが30 μ mとなるように塗布、乾燥し非架橋粘着剤層 (A) を作成した。非架橋粘着剤層 (A) の膏体表面に上記作製した架橋粘着剤層 (B) を積層しDMAEテープを得た。

【0058】

実施例 4

架橋粘着剤層 (B)

粘着剤 60%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

ミリスチン酸イソプロピル 40%

イソシアネート架橋剤 0.15% (対粘着剤固形分)

(コロネートHL: 日本ポリウレタン工業)

DMAE含有非架橋粘着剤層 (A)

粘着剤 26.7%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

イソステアリルアルコール 40%

DMAE 33.3%

【0059】

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に膏体重量の40%となるようにミリスチン酸イソプロピルを、粘着剤固形分の0.15%となるようにコロネートHLを配合し、剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが $10\mu\text{m}$ となるように塗布し、乾燥後、 70°C で48時間エージング処理を行い、架橋粘着剤層(B)を得た。

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤のトルエン/メタノール混合溶液に膏体重量の33.3%に成るようにDMAEを、イソステアリルアルコールを40%配合し、この粘着剤溶液を $6\mu\text{m}$ PETフィルムと坪量が $8\text{g}/\text{m}^2$ のPET不織布からなる支持体の不織布面に、乾燥後の厚みが $30\mu\text{m}$ となるように塗布、乾燥し非架橋粘着剤層(A)を作成した。非架橋粘着剤層(A)の膏体表面に上記作製した架橋粘着剤層(B)を積層しDMAEテープを得た。

【0060】

実施例5

非架橋粘着剤層(A)、架橋粘着剤層(B)の何れにもミリスチン酸イソプロピルを配合しなかった以外は実施例1と同様の方法で粘着テープを作製した。

【0061】

実施例6

非架橋粘着剤層(A)の溶媒に酢酸エチル溶液を用いた以外は実施例2と同様の方法で粘着テープを作製した。

【0062】

実施例7

支持体のPETフィルム面に非架橋粘着剤層(A)を塗布した以外は実施例3と同様の方法で粘着テープを作製した。

【0063】

実施例 8

架橋粘着剤層 (B)

粘着剤 60%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

ミリスチン酸イソプロピル 40%

イソシアネート架橋剤 0.15% (対粘着剤固形分)

(コロネートHL: 日本ポリウレタン工業)

DMAE含有非架橋粘着剤層 (A)

粘着剤 26.7%

(ポリイソブチレン系)

ミリスチン酸イソプロピル 40%

DMAE 33.3%

【0064】

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に膏体重量の40%となるようにミリスチン酸イソプロピルを、粘着剤固形分の0.15%となるようにコロネートHLを配合し、剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが $10\mu\text{m}$ となるように塗布し、乾燥後、 70°C で48時間エージング処理を行い、架橋粘着剤層 (B) を得た。

ポリイソブチレンを主成分とするゴム系粘着剤のヘキサン溶液に膏体重量の33.3%になるようにDMAEを、ミリスチン酸イソプロピルを40%配合し、この粘着剤溶液を $6\mu\text{m}$ PETフィルムと坪量が $8\text{g}/\text{m}^2$ のPET不織布からなる支持体の不織布面に、乾燥後の厚みが $30\mu\text{m}$ となるように塗布、乾燥し非架橋粘着剤層 (A) を作成した。非架橋粘着剤層 (A) の膏体表面に上記作製した架橋粘着剤層 (B) を積層しDMAEテープを得た。

【0065】

比較例 1

実施例 1 の架橋粘着剤層 (B) にイソシアネート架橋剤を配合しなかった以外は実施例 1 と同様の方法で粘着テープを作製した。

【0066】

比較例 2

DMAE 含有非架橋粘着剤層

粘着剤 35%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

ミリスチン酸イソプロピル 40%

DMAE 25%

【0067】

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤のトルエン/メタノール混合溶液に膏体重量の25%に成るようにDMAEを、ミリスチン酸イソプロピルを40%配合し、この粘着剤溶液を6 μ m PETフィルムと坪量が8g/m²のPET不織布からなる支持体の不織布面に、乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗布、乾燥し非架橋粘着剤層を作成した。

【0068】

比較例 3

DMAE 含有架橋粘着剤層

粘着剤 35%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

ミリスチン酸イソプロピル 40%

DMAE 25%

イソシアネート架橋剤 0.15% (対粘着剤固形分)

(コロネートHL: 日本ポリウレタン工業)

【0069】

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に膏体重量の25%に成るようにDMAEを、ミリスチン酸イソプロピルを40%、粘着剤固形分の0.15%となるようにコロネートHLを配合し、この粘着剤溶液を6 μ m PETフィルムと坪量が8g/m²のPET不織布からなる支持体の不織布面に、乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗布、乾燥後、70℃で48時間エージング処理を行い、DMAE 含有架橋粘着剤層を得た。

【0070】

試験例1 透過性試験

上記得られた実施例1-8のサンプルを6mmφに打ち抜き、直径2cmの脱皮ヘビ皮の中央に貼り付け透過試験用装置（バンガード社製、品番VFT02）にセットし、レセプター側にある水へのDMAEの皮膚透過性を測定した。24時間後の積算透過量を表1に示した。

【0071】

試験例2 貼付試験

上記得られた実施例1-8、比較例1-3のサンプルを10cm²に打抜き、予め毛狩り、剃毛したニュージーランドホワイトウサギの背部皮膚に貼付し、24時間後に剥離を行い、貼付中、剥離後に対する接着物性を以下のスコアで測定した。結果を表1に示した。

【0072】

貼付中

- ◎：全面に良好な接触性を示し、浮きや剥がれは認められなかった。
- ：若干の浮きや剥がれが認められたが、特に問題となるレベルではなかった。
- △：かなりの浮きや剥がれが認められたが、脱落は生じなかった。
- ×：50%以上の面積での剥がれ、または脱落を生じた。

剥離後

- ◎：良好な剥離を示し、貼付面に糊残りは認められなかった。
- ：周囲に若干の糊残りが認められた。
- △：かなりの糊残りが認められた。
- ×：全面に糊残りが認められた。

【0073】

試験例3 安定性試験

上記得られた製造直後の実施例1-8のサンプルを10cm²に打抜き、メタノールで抽出を行い、DMAEとの反応物の確認を実施した。結果を表1に示した。

【0074】

【表 1】

サンプル	透過性試験 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$)	貼付試験		安定性試験
		貼付中	剥離後	
実施例 1	679.93	◎	◎	反応物は認められなかった
実施例 2	557.59	◎	◎	反応物は認められなかった
実施例 3	533.76	◎	◎	反応物は認められなかった
実施例 4	649.78	◎	◎	反応物は認められなかった
実施例 5	54.46	◎	◎	反応物は認められなかった
実施例 6	550.35	◎	◎	アセチル体の生成が認められた(2.8%)
実施例 7	524.89	○	○ (一部投錨破壊)	反応物は認められなかった
実施例 8	329.89	○	○ (一部界面破壊)	反応物は認められなかった
比較例 1	—	◎	× (凝集破壊)	—
比較例 2	—	◎	× (凝集破壊)	—
比較例 3	—	◎	× (凝集破壊)	—

—：未測定

【0075】

【発明の効果】

本発明により、DMAE類の経皮吸収性を向上させることができ、かつ、粘着剤の糊残りや糊はみ出しの問題の生じない貼付剤を提供することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 DMAEまたはその薬理学的に許容される塩の経皮吸収性を向上させることができ、かつ、粘着剤の糊残りや糊はみ出しの問題の生じない貼付剤の提供。

【解決手段】 支持体の片面にDMAEまたはその薬理学的に許容される塩を含有する非架橋の粘着剤層（A）が積層されており、当該粘着剤層（A）上に架橋粘着剤層（B）が積層されている貼付剤。

【選択図】 なし

特2002-110609

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[000003964]

1. 変更年月日	1990年 8月31日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号
氏 名	日東電工株式会社

特2002-110609

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

{000006138}

1. 変更年月日	2001年10月 2日
[変更理由]	住所変更
住 所	東京都江東区新砂1丁目2番10号
氏 名	明治乳業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.